

## PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 58-109414

(43)Date of publication of application : 29.06.1983

(51)Int.Cl.

A61K 9/26

(21)Application number : 56-208122 (71)Applicant : TEISAN SEIYAKU KK

(22)Date of filing : 24.12.1981 (72)Inventor : ITO NOBUHIRO

MURAKAMI TOSHIFUMI

OKIMOTO MASAYUKI

### (54) TABLET PREPARATION AND ITS PRODUCTION

#### (57)Abstract:

**PURPOSE:** A tablet that is composed of a plurality of substantially spherical granules, thus having both merits of tablet and granule as well as gradually releasing, long-lasting or enteric properties.

**CONSTITUTION:** The objective tablet contains a plurality of gradually releasing and/or enteric granules of substantially spherical shape inside. Especially, it is preferred for the tablet to contain medicinal substances in the parts other than the granules and for the granules to occupy less than 50wt% in the tablet.

Further, the bulk density of the spherical granules is preferably larger than 0.5g/cm<sup>3</sup>. The objective tablet is prepared by forming the spherical granules with gradually releasing and/or enteric properties by the centrifugal fluid coating method, mixing the granules with the powder for the tablets and tableting by the dry method.

⑬ 日本国特許庁 (JP)

⑪ 特許出願公開

⑫ 公開特許公報 (A)

昭58—109414

⑥ Int. Cl.<sup>3</sup>  
A 61 K 9/26

識別記号

庁内整理番号  
7057—4C

⑬ 公開 昭和58年(1983)6月29日

発明の数 2  
審査請求 未請求

(全 4 頁)

## ⑭錠剤及びその製造方法

②特 願 昭56—208122

②出 願 昭56(1981)12月24日

⑦発 明 者 伊藤述弘

東京都杉並区松庵2—11—32

⑦発 明 者 村上敏史

日野市多摩平3—18—4

⑦発 明 者 沖元正幸

相模原市宮下3—6—8

⑦出 願 人 帝三製薬株式会社

東京都中央区日本橋本町2—9

⑦代 理 人 弁理士 前田純博

## 明 細 書

## 1. 発明の名称

錠剤及びその製造法

## 2. 特許請求の範囲

1. 徐放性及び／又は腸溶性の実質的に球形の顆粒を複数個その内部に含有する錠剤。

2. 錠剤の内部の顆粒以外の部分にも薬物を含有する、特許請求の範囲第1項記載の錠剤。

3. 錠剤中において顆粒の占める割合が50重量%以下である、特許請求の範囲第1項記載の錠剤。

4. 球形の顆粒の嵩密度が0.5 g/cm<sup>3</sup>以上である、特許請求の範囲第1項記載の錠剤。

5. 徐放性及び／又は腸溶性の球形の顆粒を遠心流動コーティング法で製造し、次いで該顆粒を他の打錠用原料粉末と混合し、乾式法により打錠することを特徴とする錠剤の製造法。

## 3. 発明の詳細な説明

本発明は、徐放性、持続性又は腸溶性等の性質を有する錠剤に関するものである。

従来、徐放性、持続性又は腸溶性等の性質を有する錠剤としては、例えば有核錠、多層錠、コーティング錠等が知られている。しかし、かかる錠剤は、胃内崩壊の個人差が大きく、腸内での錠剤の崩壊速度、更には錠剤の崩壊後の薬物の分散性および溶出性のばらつきが大きいという欠点がある。

一方、速溶性顆粒と腸溶性顆粒とを組合せた持続性顆粒製剤も知られているが、かかる顆粒製剤は包装が嵩ばつたり、飲みにくいという欠点がある。

本発明者は、錠剤と顆粒剤のそれぞれの長所を共に有し、かつ徐放性、持続性又は腸溶性等の性質を有する剤型を開発すべく鋭意研究の結果、本発明に到達した。即ち、本発明は、徐放性及び／又は腸溶性の実質的に球形の顆粒を複数個その内部に含有する錠剤である。

かかる錠剤は、例えば徐放性又は腸溶性の球形の顆粒を遠心流動コーティング法で製造し、

次いで該顆粒を他の打錠用原料粉末と混合し、乾式法により打錠することによつて製造することができ。遠心流動コーティング法、即ち、遠心流動型コーティング造粒機を用いて製造される顆粒は、通常嵩密度が $0.5\text{ g/cc}$ 以上の重量の真球に近い球形の顆粒であるため、これを他の打錠用原料粉末と混合して打錠すれば、顆粒が破壊されことなく実質的に球形を保つたまま錠剤が形成される。球形の顆粒の嵩密度が $0.5\text{ g/cc}$ 未満の場合や、顆粒と混合される他の打錠用原料粉末の割合が全体の50重量%未満の場合には、打錠に際し顆粒が破壊され易いので好ましくない。

遠心流動型コーティング造粒機を用いて球形の顆粒を得るためには、予め成形した全体として凸形の球状核剤を遠心力により回転せしめつつ、試験剤上に結合剤を用いて被覆成分(藥物やコーティング剤)をコーティングせしめることによつて製造することが出来る。全体として凸形の球状核剤は、例えば乳糖、グラニュー糖

- 3 -

効成分をより多く含む顆粒を製造することができる。

本発明における徐放性の球形の顆粒は、上記の如き方法で得られた藥物を含む球形の顆粒(球状核剤に藥物をコーティングしたもの)に例えば、エチルセルロースなどのアルキルセルロース誘導体、ステレン-ジビニルベンゼンコポリマー、あるいはスターチ、デキストリン、デキストラン、セルロース誘導体などの水酸基を有する多糖類をエピクロルヒドリン、ジクロロヒドリンなどの2官能性架橋剤で処置した架橋重合物等の生体内で分解あるいは可溶化されない不溶性物質をコーティングすれば得られる。腸溶性の球形の顆粒は、セルロースアセートフタレート、セルロースアセートサクシネート、メチルセルロースフタレート、エチルヒドロキシセルロースフタレート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、メチルメタクリレート-メタクリル酸コポリマー(商品名:オイドラギッド)等の腸溶性物質をコーティ

- 5 -

の如き結晶の粉末(例えば32-42メッシュ)を遠心流動型コーティング造粒機中に投入し、これよりさらに微粉の乳糖、グラニュー糖、とうもろこしデンプン(例えば200メッシュ)等を、結合剤を用いてその表面にコーティングすることによつて得られる。結合剤としては、水単独あるいは砂糖と水との適当な混合により作られたシロップ液、又はメタノール、エタノール、イソプロパノール、アセトン、メチルエチルケトン、メチルイソブチルケトン等の低沸点の有機溶媒あるいは水等の単独溶媒または混合溶媒に、例えばポリビニルピロリドン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース等の有機重合体を溶解した溶液、あるいはデンプン糊の水溶液が用いられる。また、この球状核剤としては、練合機で作られた全体として凸形の球状核剤も好適に使用できる。この方法によれば、球状核剤として薬効を示さない非磁性成分ばかりでなく、薬効成分を含む球状核剤が使用可能となり、単位重量当りの薬

- 4 -

ングすれば得られる。コーティング方法は公知のいかなる方法でもよいが、前記遠心流動コーティング法が好ましい。コーティング量は通常6~20重量%、好ましくは8~12重量%である。得られる球形の顆粒の粒径は約12~80メッシュのものが好ましい。

かくして得られた徐放性及び/又は腸溶性の球形の顆粒は、好ましくはそれと同量以上の他の打錠用の原料粉末と混合され、直接粉末圧縮法や顆粒圧縮法等の乾式法で錠剤に成型される。直接粉末圧縮法の場合には、例えば藥物(薬効成分又は胃腸性成分)と賦形剤のほか必要に応じて粉末状の結合剤、崩壊剤、滑沢剤などの添加剤を加えた混合物(他の打錠用の原料粉末)と、徐放性及び/又は腸溶性の球形の顆粒を混合し、錠剤機で直接錠剤の形に圧縮成型する。顆粒圧縮法の場合には、例えば他の打錠用の原料粉末を一度所定の形状に圧縮した後粉砕して粉粒体とし、これと徐放性及び/又は腸溶性の球形の顆粒を混合し、さらに滑沢剤または必要

- 6 -

に応じてさらに崩壊剤を加えて錠剤の形に圧縮成型する。

本発明において用いられる薬物としては、経口投与が可能で徐放化、持続化、腸溶化等によつて何らかの薬効の向上・変化が期待できるものであれば特に制限はない。好ましいのは、セファレキシン、セファログリンシ、セファラジン、セファドロキシム、セファトリジン、アンピシリン、カルベニシリン、ヘタシリン、シクラシリン、タランピシリン、パカンピシリン、ビベラシリン、ホスホマイシン、アモキシシリン、アモキシシリンとクラブラン酸の配合物等の抗生物質やジアスターゼ、パンクレアチン等の消化酵素である。

その他、例えばホルモン、酵素、アルカロイド、ステロイド、鎮痛薬、気管支拡張薬、抗ヒスタミン、鎮痙薬、利尿薬、スルホンアミド等を用いることができる。これらの薬物は一種又は二種以上組合せて用いることができる。

本発明において、例えば腸のpHで作用する消

- 7 -

以下、実施例により本発明を詳述する。なお実施例中の％は重量％を意味する。

#### 実施例 1

粒度24~48メツシユのグラニュー糖25kgを速心流動型コーティング造粒機（内容積約10ℓ）に入れ、ローターを150~170 r.p.m.で回転しつつ、スリットより空気を吹き込み（空気量150ℓ/min、空気温度50~70℃）、上記グラニュー糖（核剤）を空気により吹き上げつつ全体として遠心力により回転させておき、これにポリビニルピロリドンの1％水溶液をスプレーガンからスプレーし（スプレー量0.05ℓ/min）、更にコーティング粉末導入口から25kgのトウモロコシデンプンを徐々に添加し、これで核剤を被覆させ増粒し、以後30分間回転させ乾燥した。その結果、グラニュー糖（核剤）は結晶のため鋭利な角ばつた部分を持っていたが、得られた被覆物は、その90％以上が20~30メツシユの球形の核剤となつていた。

- 9 -

化酵素を含む球形の顆粒を、腸溶性物質でコーティングして腸溶性の球形の顆粒とし、他の打錠用原料中の薬物として胃で作用する消化酵素を用いて本発明の錠剤を製造すれば、得られた消化酵素錠は胃内だけでなく腸内においても消化力が持続する。これは二枚錠の複合顆粒剤よりも取り扱いが便利でかつ飲み易いし、有核錠や多層錠よりも特に腸内での薬効が効率良く発揮されるという特徴を有する。

また、セファレキシンやアモキシシリン等の抗生物質を含有する徐放性又は腸溶性の球形の顆粒を、同じ抗生物質を含む打錠用原料粉末と組み合わせて本発明の錠剤を製造すれば、持続性に優れた抗生物質製剤が得られる。あるいは、また、薬物を含む徐放性及び／又は腸溶性の球形の顆粒と、薬物を含まない打錠用原料粉末と組み合わせて錠剤とし、更にこれに腸溶性物質をコーティングした本発明の錠剤を製造すれば、腸内でのみ効率良く速効的にあるいは徐放的に又は持続的に薬効を発揮する錠剤が得られる。

- 8 -

上記の如くして得られた球形核剤をふるい分けし、20~30メツシユのもの4kgを速心流動型コーティング造粒機で転動せしめつつ、これにポリビニルピロリドンの1％イソプロピルアルコール溶液をスプレーし、更にパンクレアチンの微粉末4kgを徐々に添加し、球形核剤にパンクレアチン（約200メツシユ）をコーティングした。回転数、空気量、スプレー量は球形核剤を製造する場合と同じであつた。その後、70℃の空気を60分間吹き込んで乾燥し、球形顆粒を得た。

上記の如くして得られた球形顆粒4kgを速心流動型コーティング造粒機に入れ、ローターを150~170 r.p.m.で回転しつつ、スリットより空気を吹き込み（空気量100ℓ/min、空気温度30℃）、上記顆粒を空気により吹き上げつつ全体として遠心力により回転させておき、これにヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート5.5％イソプロパノール-メチレンクロライド溶液（混合比1:1）をスプレーガンからスプレ

- 10 -

-(スプレー量 0.03 L/min)しつつ 40 分間回転した後、60℃の空気を 60 分間吹き込み乾燥し、腸溶性の球形顆粒を得た。

上記の如くして得られた球形顆粒と胃で作用する消化酵素と賦形剤等とを下記の割合で混合し、常法(乾式法)によつて錠剤に成型した。

球形顆粒	0.28 Kg	(天野製薬製)
ビオジアスターゼ 2000	0.75 Kg	
ニューラーゼ	1.00 Kg	
リパーゼ AP 8	0.50 Kg	
セルラーゼ AP 3	0.80 Kg	
結晶セルロース	2.80 Kg	
トウモロコシデンプン	3.20 Kg	
ステアリン酸マグネシウム	0.20 Kg	

得られた錠剤中には、腸溶性の顆粒が球形のまま保持されていた。

この錠剤を日本薬局方の 1 液 pH 1.0 で崩壊性試験を行つたところ、10 分以内に腸溶性顆粒を除いては崩壊し、腸溶性顆粒は 2 時間後も変化がなかつた。この顆粒を日周の 2 液 (pH 6.5)

- 11 -

全体として遠心力により回転させておき、これに少量の脂肪酸エステルモノグリセライド(可塑剤)と軽質無水ケイ酸を含むオイドラギッド L-100 の 55% イソプロパノール-メチレンクロライド溶液(混合比 1:1)をスプレーガンからスプレー(スプレー量 0.03 L/min)しつつ 40 分間回転した後、60℃の空気を 60 分間吹き込み乾燥し、腸溶性の球形顆粒を得た。

かかる腸溶性の球形顆粒を用いて、下記の組成で常法(乾式法)によつて、球形顆粒を含有する錠剤を製造した。

球形顆粒	8.0 Kg
アモキシシリン粉末	1.7 Kg
アピセル	3.5 Kg
BOG(崩壊剤)	3.3 Kg
ステアリン酸マグネシウム	0.15 Kg

### 実施例 3

実施例 1 で得られた球形核剤(20~30 メッシュ)を用いて、抗生物質としてセファレキシ

- 13 -

で崩壊試験を行つたところ、10 分以内に崩壊した。

### 実施例 2

実施例 1 と同様にして得られた球形の核剤(20~30 メッシュ)4 Kg を遠心流動型コーティング造粒機で転動せしめつつ、これにヒドロキシプロピルセルロースの 1% イソプロピルアルコール溶液をスプレーし、更に少量のコーンスターチを含むアモキシシリンの微粉末 4 Kg を徐々に添加し、球形核剤にアモキシシリンをコーティングした。回転数、空気量、スプレー量は実施例 1 の球形核剤を製造する場合と同じであつた。その後、70℃の空気を 60 分間吹き込んで乾燥し、球形の顆粒を得た。

上記の如くして得られた球形顆粒 4 Kg を遠心流動型コーティング造粒機に入れ、ローターを 150~170 r.p.m で回転しつつ、スリットより空気を吹き込み(空気量 100 L/min、空気温度 30℃)、上記顆粒を空気により吹き上げつつ

- 12 -

ンの微粉末を用いる以外は、実施例 2 の場合と同様にして、セファレキシンの腸溶性の球形顆粒を製造した。そして、この腸溶性の球形顆粒を内部に含有するセファレキシンの錠剤を、実施例 2 の場合と同様にして製造した。持続性のセファレキシן顆粒錠が得られた。

特許出願人 帝三製薬株式会社  
代理人 弁理士 前 田 純 博



- 14 -